

## 論文内容の要旨

Expression of protein disulfide isomerase A3 and its  
clinicopathological association in gastric cancer

胃癌における protein disulfide isomerase A3 の発現と  
臨床病理学的因子との関連

日本医科大学大学院医学研究科 病理学分野  
統御機構診断病理学

大学院生 下田 朋宏

Oncology Reports 掲載予定

## 背景

胃癌による死亡は我が国における癌死亡数の第3位となっている。早期発見や外科治療の進歩、さらに、化学療法や分子標的治療により予後は改善しているものの、効果的な早期癌の診断方法や新規の治療法の開発がいまだ待たれている。

Protein disulfide isomerase A3 (PDIA3)は小胞体に存在するシャペロン蛋白で、合成された蛋白質の折り畳みを補助する分子である。一方、PDIA3 は細胞内のシグナル伝達や抗原提示などにも関与していることが知られている。癌細胞でも PDIA3 は細胞増殖や細胞死に関与しており、喉頭癌、肝細胞癌、神経膠腫では、PDIA3 を高発現する癌で予後が不良であることが示されている。胃癌では、高発現する癌で予後が良好とする報告があるものの、多人種の、tissue micro array による解析で、日本人の胃癌における PDIA3 の発現と予後や臨床病理学的因子との関連については十分明らかではない。

そこで、今回、日本人の胃癌における PDIA3 の発現と予後や臨床病理学的因子との関連について検討した。

## 方法

### 1 日本人の胃癌症例における検討

検討症例は、2006 年から 2008 年に日本医科大学付属病院消化器外科において手術を行った 52 例の胃癌症例である。これらの症例の病理組織像について再評価を行うとともに、病理組織標本を用いて免疫染色と mRNA の定量を行った。

PDIA3 の発現は、免疫染色による腫瘍細胞の染色強度と染色細胞割合から、発現スコアを算出した。増殖能は Ki-67 の免疫染色による陽性細胞率として算出し、アポトーシスは terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick-end labeling 法による陽性細胞割合として算出した。また、病理組織標本から RNA を抽出し、TaqMan 法により PDIA3 mRNA を定量した。

### 2 胃癌培養細胞株における検討

4 種類の胃癌培養細胞株を用いて、PDIA3 と主要組織適合遺伝子複合体(MHC)クラス I の発現について検討した。さらに、PDIA3 と MHC クラス I との複合体の形成について免疫沈降法で検討した。

## 結果

### 1 日本人の胃癌症例における検討

日本人の胃癌では、PDIA3 の発現のないもの(スコア 0)から、すべての細胞で強く発現するもの(スコア 300)まで見られた。発現スコアの中央値は95で、それより高いものをPDIA3-High、低いものをPDIA3-Lowとした。PDIA3-HighにおけるPDIA3 mRNAの発現は、PDIA3-Lowにおける発現と比較して有意に高かった。

臨床病理学的因子については、PDIA3-Highでintestinal typeの組織型が多いものの、年齢や性別、*Helicobacter pylori*感染の有無、増殖能やアポトーシスなどに有意な差は見られなかった。

予後についての単変量解析では、組織型、PDIA3 の発現と病期のハザード比が有意に高く、多変量解析では PDIA3 の発現と病期が独立した因子であることが示され、全症例においてPDIA3-High の予後は有意に良好であった。病期別に見ると、病期 I では有意ではないもののPDIA3-High の予後は良好で、病期 II-IV では、PDIA3-High の予後は有意に良好であり、5年生存率はPDIA3-Highで75%、PDIA3-Lowが27%であった。

## 2 胃癌培養細胞株における検討

胃癌培養細胞株においてPDIA3は、1株では発現がなく、2株で弱い発現を、1株で強い発現を認め、ヒト胃癌組織と同様に発現強度に違いのあることが示された。MHCクラスIの発現は、1株で見られなかったものの、3株で発現を認め、interferon $\gamma$ の刺激で発現が増強した。また、免疫沈降法によりPDIA3とMHCクラスIが複合体を形成していることが確認された。

## 考察

今回の検討により、日本人の胃癌においてPDIA3の発現が見られること、さらに、PDIA3を高発現する胃癌で予後が良好であることを初めて明らかにした。また、病期によらず、PDIA3を高発現する胃癌の予後は良好であった。

他の癌腫においては、PDIA3が増殖能やアポトーシスに関与することが言われているが、胃癌においては増殖能やアポトーシスとの関連は見られなかった。今回、胃癌培養細胞株を用いた検討から、胃癌細胞においてPDIA3とMHCクラスIが複合体を形成していることを初めて明らかにした。PDIA3を高発現する胃癌細胞では、効率的な腫瘍抗原の提示が行われ、良好な予後の一因となっている可能性が考えられた。

## 結論

日本人の胃癌では、PDIA3を高発現する胃癌の予後は良好であることが示され、PDIA3が胃癌の有用な予後因子となると考えられた。